

Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

Jarosław Sławek^{1, 2}, Andrzej Bogucki³, Dariusz Kozirowski⁴, Monika Rudzińska⁵

¹Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Neurologii Szpitala św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

³Klinika Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴Klinika Neurologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Agoniści dopaminy (DA, *dopamine agonists*) to grupa leków stosowanych głównie w leczeniu objawowym choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) i zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*). Mają one rekomendacje ekspertów i towarzystw naukowych oraz udokumentowaną skuteczność w wymienionych schorzeniach. Wiarygodność badań potwierdzających działanie DA została określona na poziomie A w ramach medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Oprócz wpływu na osiowe objawy PD poprawiają sen chorych, a niektóre z nich wpływają również na poprawę nastroju (pramipeksol). Stosowanie DA we wczesnej fazie choroby odsuwa w czasie ryzyko wystąpienia fluktuacji i dyskinez. Leki te wykazują także wiele działań niepożądanych, z których najistotniejsze klinicznie wydają się spadki ciśnienia, napady senności, halucynacje oraz

tak zwany zespół utraty kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorder*). Autorzy przedstawili aktualną wiedzę na temat leków z grupy DA oraz zalecenia polskich ekspertów dotyczące ich miejsca w terapii PD i RLS, jak również zalecenia dotyczące bezpiecznego stosowania tych leków.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 1–14

Słowa kluczowe: agoniści dopaminy, choroba Parkinsona, zespół niespokojnych nóg, rekomendacje

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha
Podmiot leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk
e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 1–14
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

Wprowadzenie

Agoniści dopaminy (DA, *dopamine agonists*) to grupa leków znana od kilkudziesięciu lat — od czasu wprowadzenia na rynek apomorfiny i bromokryptyny. Początkowo w użyciu były głównie tak zwane pochodne ergotaminowe, takie jak pergolid i kabergolina, które ze względu na poważne działania niepożądane (np. zwłóknienie zastawek serca, zwłóknienie pozaotrzewnowe) praktycznie już wyszły z użycia. W 1996 roku wprowadzono na rynek dwa nowoczesne, stosowane do tej pory,

Tabela 1. Leki z grupy agonistów dopaminy

Pochodne ergotaminowe*

Bromokryptyna (p.o.)

Pergolid (p.o.)

Kabergolina (p.o.)

Pochodne nieergotaminowe

Apomorfina (s.c.)

Piribedil (p.o.)

Ropinirol IR, ropinirol ER (p.o.)

Pramipeksol IR, pramipeksol ER (p.o.)

Rotygotyna (system transdermalny)

*Praktycznie szerzej niestosowane, z wyjątkiem kabergoliny w leczeniu guzów endokrynnych przysadki oraz, w niektórych krajach, w leczeniu choroby Parkinsona; p.o. (*per os*) — doustnie; s.c. (*subcutaneous*) — podskórną; IR (*immediate release*) — o szybkim uwalnianiu; ER (*extended release*) — o przedłużonym uwalnianiu

leki nieergotaminowe — ropinirol i pramipeksol. W kolejnych latach odkryto i wprowadzono do leczenia rotęgotynę (lek o unikatowym, transdermalnym sposobie podawania) oraz przeprowadzono badania rejestracyjne leku o nazwie piribedil w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*), znanego już wiele lat wcześniej i stosowanego w innym wskazaniu. Praktycznie te cztery leki (wraz z postaciami ropinirolu i pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu [ER, *extended release*], w przeciwieństwie do tych o szybkim uwalnianiu [IR, *immediate release*]) są obecnie najpowszechniej stosowane w neurologii (tab. 1). Apomorfina, stosowaną jako lek w zaawansowanej postaci PD (podskórną w postaci penów do pojedynczych wstrzyknięć i ciągłego wlewu w pompie), omówiono w innym artykule, dotyczącym postępowania w zaawansowanej PD [1]. Leki z grupy DA działają stymulująco na postsynaptyczne receptory dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), szczególnie w postsynaptycznej części układu czarno-prążkowiowego i układzie limbicznym, co znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzeń ruchowych w PD, leczeniu zaburzeń nastroju oraz objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*). Grupę tę uznaje się za drugą pod względem siły działania po lewodopie (LD) w objawowym leczeniu PD, a w RLS z codziennymi objawami należy do leków pierwszego wyboru, obok gabapentyny i pregabaliny. Kilkanaście lat obecności tych leków na rynku przyniosło wiele nowych badań z określeniem potencjalnych, nowych korzyści z ich stosowania (pozytywny wpływ na niektóre zaburzenia

pozaruchowe PD, takie jak np. zaburzenia snu), ale także obserwacje związane z bezpieczeństwem ich stosowania, szczególnie w aspekcie zaburzeń zachowania (np. zespół utraty kontroli impulsów [ICD, *impulse control disorder*]) [2]. Celem niniejszego opracowania jest przegląd potencjalnych wskazań i zaleceń dotyczących zarówno racjonalnego i skutecznego, jak i bezpiecznego leczenia za pomocą DA.

Agoniści dopaminy — podobieństwa i różnice

Leki z grupy DA, mimo wspólnego mechanizmu pobudzania receptorów dopaminowych, różnią się pod wieloma względami — zarówno budowy chemicznej, jak i farmakokinetyki czy farmakodynamiki. Różnice dotyczą tak istotnych parametrów, jak okres półtrwania, drogi eliminacji czy powinowactwo do specyficznych klas receptorów dopaminowych (tab. 2) [2, 3].

Takie zróżnicowanie wśród leków z tej samej grupy pozwala na ich wymienne stosowanie w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji jednego z nich. Różne drogi metabolizmu pozwalają na uniknięcie komplikacji w przypadku zaburzeń wątrobowych (korzystniejszy pramipeksol wydalany prawie całkowicie przez nerki) lub zaburzeń nerkowych (korzystniejszy ropinirol metabolizowany prawie całkowicie w wątrobie). Niewydolność nerek bądź stosowanie leków zmniejszających klirens nerkowy pramipeksolu (amantadyna, cisplatyna, cymetydyna) mogą nasilać jego działania niepożądane. Niewielki efekt łączenia z białkami surowicy pramipeksolu i brak metabolizmu wątrobowego powodują, że lek ten jest bezpieczny, na przykład podczas łączenia z antykoagulantami (antagonistami witaminy K). Trudności z połykaniem czy zaburzenia wchłaniania jelitowego można pokonać, stosując przezskórną (w postaci plastra) rotęgotynę. Do transportu agonistów przez ścianę jelita czy barierę krew-mózg nie są konieczne specyficzne systemy transportujące (jak transporter aminokwasów w przypadku LD), zatem żadne leki z tej grupy nie wchodzi w interakcje pokarmowe, na przykład z białkiem, co ma miejsce w przypadku LD. Na poziomie OUN działają w sposób zróżnicowany, zależny od siły działania, na poszczególne podtypy receptora dopaminowego. Silne powinowactwo do receptorów D3, D5, które znajdują się także w układzie limbicznym, skutkuje dodatkowym (poza poprawą ruchową) działaniem przeciwdepresyjnym [4–6] i aktywującym działaniem pramipeksolu [7]. W odróżnieniu od LD leki te

Tabela 2. Charakterystyka porównawcza najczęściej stosowanych agonistów dopaminy (ropinirol, pramipeksol — postacie o natychmiastowym uwalnianiu) (źródła [2, 3])

Właściwości	Ropinirol	Rotygotyna	Pramipeksol	Piribedil
Postać	Doustna	Transdermalna	Doustna	Doustna
Powinowactwo do receptorów	D1 (–)	D1 (+)	D1 (–/+)	D1 (+)
	D2 (++++)	D2 (++)	D2 (+++)	D2 (+++)
	D3 (++++)	D3 (++++)	D3 (++++)	D3 (+++)
	5HT2 (–)	5HT2 (+)	5HT2 (–/+)	5HT2 (–)
	α 1 (–)	α 1 (+)	α 1 (–/+)	α 1 (brak danych)
	α 2 (–)	α 2 (+)	α 2 (++)	α 2 (antagonista)
Okres półtrwania (T1/2) [h]	3,4–10	5–7	8–12	1,7–6,7
Wydalanie	Nerki	Nerki	Nerki	Nerki 68%, żółć 25%
Metabolizm	Wątroba (CYP1A2)	Wątroba (CYP2C19)	Minimalny metabolizm wątrobowy, 90% wydala się z moczem w postaci niezmienionej	Tkankowy? (brak danych)
Łączenie z białkami (%)	10–40	89–92	15	W niewielkim stopniu
Dawkowanie preparatu standardowego [mg/d.]	2–24 (w 3 dawkach)	2–16	0,375–4,5	100–250 (w 2–5 dawkach)
Przelicznik dawek [mg]	1	1	0,25	Brak danych

działają na postsynaptyczną część drogi czarno-prądkowej, która w procesie neurodegeneracji w PD nie ulega uszkodzeniu, w przeciwieństwie do części presynaptycznej, która jest anatomicznym i biochemicznym miejscem przetwarzania egzogennej LD w dopaminę. Postępujący ubytek tych neuronów prowadzi z czasem do fluktuacji i dyskinez, ponieważ w miarę trwania choroby buforowanie nadmiaru podawanej z zewnątrz LD nie jest możliwe. Powoduje to konwersję LD do dopaminy, która następuje w komórkach innego typu, na przykład serotonergicznym pozbawionych właściwości buforujących. Proces ten, wraz z pulsacyjną stymulacją receptorów dopaminowych przez krótkodziałającą LD przyczynia się to do wystąpienia dyskinez. Czas działania większości DA jest dłuższy niż LD, a ich postacie o powolnym uwalnianiu (ropinirol ER, pramipeksol ER czy rotygotyna) wykazują działanie całodobowe. Taki długi czas stymulacji receptorów dopaminowych przez DA wydaje się bardziej fizjologiczny, opóźniając wystąpienie fluktuacji i dyskinez w przypadku zastosowania leków od początku choroby (konceptcja ciągłej stymulacji dopaminergicznej. Jednak takie działanie potwierdzono tylko w odniesieniu do preparatów IR, w odniesieniu do ER nie było takich długofalowych badań. W przypadku preparatów ER dochodzenie do skutecznej dawki odbywa się szybciej niż w przypadku postaci IR. Preparatów ER

nie należy dzielić ani kruszyć, ponieważ stwarza to ryzyko uwolnienia w krótkim czasie dużej dawki substancji czynnej, z wystąpieniem działań niepożądanych. Podaje się je zazwyczaj w jednej dawce porannej (oprócz szczególnych sytuacji, np. towarzyszący PD zespół RLS) [2].

Agoniści dopaminy we wczesnym okresie choroby Parkinsona

Wczesne stadium PD to okres objawów dobrze kontrolowanych farmakologicznie. Nie występują wówczas powikłania związane z leczeniem dopaminergicznym, takie jak fluktuacje i dyskinezy. Celem terapii we wczesnym okresie PD jest także zmniejszenie objawów ruchowych, jest także obniżenie ryzyka i opóźnienie wystąpienia dyskinez i fluktuacji, a także działanie neuroprotekcyjne, spowalniające postęp choroby.

Wybór sposobu leczenia na początku choroby jest trudny i wymaga rozważenia wielu czynników, takich jak: wiek chorego (u chorych po 70. rż. preferowana jest terapia LD), wiek zachorowania (u młodszych chorych szybciej występują fluktuacje i dyskinezy). Należy także brać pod uwagę przewidywaną długość życia i płeć (kobiety są bardziej narażone na rozwój dyskinez), profil i nasilenie objawów, sytuację zawodową chorego, inne schorzenia, inne stosowane leki (interakcje). Wybór leczenia oznacza zazwyczaj decyzję, czy rozpocząć od LD, DA czy innych leków, takich

jak selegilina czy amantadyna lub od politerapii małymi dawkami różnych leków [8]. Jedynie część zaleceń grup ekspertów opiera się na badaniach spełniających współczesne wymogi medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*), w innych podstawą jest doświadczenie (tzw. dobra praktyka kliniczna [GPP, *good practice point*]).

W opublikowanych w 2005 roku zaleceniach opartych na EBM leczenie za pomocą DA uznano za skuteczne oraz bezpieczne w zmniejszaniu objawów ruchowych PD [9]. W ostatnich rekomendacjach zamieszczonych w czasopiśmie „Movement Disorders” [10], uwzględniających analizę kilkunastu nowych badań, rozszerzono wskazania — szczególnie w odniesieniu do DA niebędących pochodnymi związków ergotaminowych oraz preparatów o przedłużonym uwalnianiu. Obecnie pochodne ergotaminowe DA, takie jak bromokryptyna, kabergolina czy pergolid, nie są rekomendowane ze względu na objawy niepożądane, takie jak zwłóknienie zastawek serca, płuc, pozaotrzewnowe, owrzodzenia żołądka, bolesny rumień kończyn (erytromelalgia) [11]. Siła działania i efekt terapeutyczny różnych DA są podobne. Pramipeksol IR i ER zmniejsza objawy ruchowe oceniane w *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) o 3–6 punktów w porównaniu z przyjmowaniem placebo [12–15], podobnie jak podawanie ropinirolu IR i PR, który ogranicza objawy średnio o 5 punktów w tej skali [16, 17]. W dwóch badaniach udokumentowano także, że rotygotyna stosowana w plastrach raz na dobę zmniejszała objawy ruchowe o 2–5 punktów w UPDRS w porównaniu z placebo [18, 19]. Leczenie za pomocą DA w wczesnym okresie PD obniża ryzyko i opóźnia wystąpienie fluktuacji i dyskinez ruchowych. *The Cochrane Library* (2008) opublikowała wyniki metaanalizy 29 badań, z udziałem 5247 chorych we wczesnym stadium PD, w których potwierdzono, że powikłania ruchowe, takie jak fluktuacje i dyskinezy, rzadziej występują podczas leczenia DA niż w trakcie monoterapii LD, niemniej jednak ich efekt terapeutyczny jest słabszy z częściej towarzyszącymi objawami niepożądanymi [20]. Podawanie pramipeksolu, kabergoliną i ropinirolu IR/ER skutecznie zapobiega zarówno fluktuacjom ruchowym, jak i dyskinezom, natomiast działanie bromokryptyny i pergolidu jest udokumentowane na poziomie prawdopodobnie skutecznego w opóźnianiu dyskinez, bez dowodów zapobiegania fluktuacjom ruchowym. Wyniki badań innych DA

(piribedil, pramipeksol ER, rotygotyna, apomorfiną, dihydroergokryptyna, lizuryd) w powyższych wskazaniach są niewystarczające, aby wysunąć wnioski o ich działaniu prewencyjnym [10]. Mimo wielu badań nadal brakuje wiarygodnych dowodów neuroprotektoryjnego działania DA i istnieje wiele kontrowersji dotyczących ich wpływu na przebieg choroby [10, 11]. W otwartym, wieloosrodkowym badaniu z udziałem 782 chorych porównywano długoterminowy efekt leczenia LD i selegiliną w porównaniu z bromokryptyną. W grupie 166 (21%) chorych, którzy ukończyli badanie po 14 latach obserwacji, u pacjentów leczonych DA nie wykazano modulującego wpływu DA na postęp choroby [21].

Ropinirol

Skuteczność ropinirolu IR w porównaniu z placebo oceniano w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu 614 chorych w wczesnym stadium PD. W grupie leczonej ropinirolem IR obserwowano poprawę w II i III części UPDRS w średnim zakresie $-5,2 \pm 0,78$ punktu, a w grupie przyjmującej placebo — pogorszenie średnio o $0,38 \pm 0,73$ ($p = 0,006$) punktu [22]. W badaniu EASE-PD porównywano skuteczność monoterapii ropinirolem IR ze skutecznością monoterapii ropinirolem ER w grupie 161 chorych we wczesnym stadium PD. Ocena chorych po 36 tygodniach obserwacji wykazała porównywalny zakres poprawy klinicznej w odniesieniu do obu preparatów. Średnie obniżenie punktacji w UPDRS wynosiło $-12,4 \pm 8,49$ dla ropinirolu IR w porównaniu z $-13,7 \pm 9,33$ dla ropinirolu ER. Chorych obserwowano w trzech okresach — zwiększania dawki, utrzymania stałej dawki oraz po zmianie w ciągu jednej doby na preparat o innym uwalnianiu. W pierwszych dwóch okresach średnia dawka ropinirolu IR osiągała 7–9,6 mg/dobę, a dla ropinirolu ER — 18,0–18,8 mg/dobę. Natomiast po zakończeniu badania średnia dawka ropinirolu ER wynosiła 9,6 mg/dobę, a ropinirolu IR — 18,8 mg/dobę. W badaniu tym dowiedziono, że ropinirol ER cechuje taka sama skuteczność i jest dobrze tolerowany podobnie jak preparat ropinirolu IR [19].

Leczenie zapobiegające rozwojowi fluktuacji i dyskinez

Badanie, w którym porównywano działanie ropinirolu IR z działaniem LD w grupie 268 chorych w początkowym okresie PD obserwowanych przez 5 lat, przeprowadzili Rascol i wsp. [23]. Połowa chorych otrzymywała ropinirol, a połowa LD.

W razie potrzeby chorzy mogli dodatkowo przyjmować LD. Mimo że u 66% chorych leczonych ropinirolem dołączono LD, to w tej grupie znacznie rzadziej występowały dyskinezy (20%) niż w grupie leczonej tylko LD (45%). Najmniej dyskinez obserwowano u chorych stosujących ropinirol (5%). W ocenie za pomocą UPDRS nieco lepszą poprawę stwierdzano u chorych leczeni za pomocą LD [23]. Wyniki 10-letniej obserwacji tej grupy chorych wykazały utrzymującą się, istotną statystycznie, mniejszą częstość występowania dyskinez (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,3) i zespołów *wearing off* (OR = 0,3) w grupie początkowo leczonej ropinirolem [24]. W kolejnym badaniu randomizowanym porównywano częstość występowania dyskinez u chorych we wczesnym okresie PD, u których w celu kontroli objawów ruchowych do terapii LD dodano ropinirol ER lub zwiększano dawkę LD. W grupie leczonej ropinirolem ER w ramach terapii dodanej obserwowano znacznie mniej dyskinez (3%) niż w grupie leczonej LD (17%) [25].

Pramipeksol

Skuteczność pramipeksolu we wczesnym stadium PD była przedmiotem dwóch badań kontrolowanych placebo. Kieburtz i wsp. [14] opublikowali wyniki 12-tygodniowej obserwacji 311 chorych leczonych pramipeksolem IR w małych dawkach (0,5 mg lub 0,75 mg 2 ×/d. bądź 0,5 mg 3 ×/d.) względem placebo. We wszystkich trzech grupach leczonych pramipeksolem uzyskano istotną poprawę kliniczną. Zmniejszenie objawów ruchowych oceniane w UPDRS (części I–III) wynosiło: –4,7 w grupie chorych leczonych dawką 0,75 mg 2 razy/dobę (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]; 2,5–6,9 pkt.), –4,4 w przypadku dawki 0,5 mg 3 razy/dobę (95% CI; 2,3–6,5 pkt.) oraz –4,4 w odniesieniu do dawki 0,5 mg 2 razy/dobę (95% CI; 2,3–6,5 pkt.) w porównaniu z placebo. W ocenie jakości życia za pomocą kwestionariuszem PDQ39 (*Parkinson's Disease Questionnaire-39*) znaczącą poprawę uzyskano tylko w grupach leczonych większymi dawkami, czyli 1,5 mg/dobę (0,75 mg 2 ×/d. i 0,5 mg 3 ×/d.) [14]. W kolejnym badaniu przeprowadzonym w grupie 259 chorych porównywano skuteczność pramipeksolu ER z postacią IR oraz z placebo. Dodanie LD dopuszczano wyłącznie w ramach terapii ratunkowej w celu ograniczenia objawów ruchowych. W grupie przyjmującej placebo dodania do terapii LD wymagało 14% chorych, natomiast w grupach leczonych pramipeksolem

ER lub IR, odpowiednio, jedynie 2,9% i 1,0%. Uzyskane zmniejszenie objawów ruchowych w UPDRS (część II i III) po 18 tygodniach leczenia bez podawania LD wynosiło $-2,7 \pm 1,3$ punktu w grupie przyjmującej placebo, $-7,4 \pm 1,1$ punktu w grupie leczonej pramipeksolem ER ($p = 0,01$) oraz $-7,5 \pm 1,1$ punktu w grupie leczonej pramipeksolem IR ($p = 0,0006$) [15].

Leczenie zapobiegające rozwojowi fluktuacji i dyskinez

W badaniu CALM-PD, do którego zrekrutowano 301 chorych we wczesnym okresie PD, porównywano skuteczność monoterapii pramipeksolem IR ze skutecznością monoterapii LD podczas 4 lat obserwacji, a następnie przez kolejne 2 lata fazy otwartej badania [18]. W ocenie po 2 i 4 latach wykazano, że odpowiednio 47% i 28% chorych uzyskało skuteczną kontrolę objawów ruchowych dzięki monoterapii pramipeksolem i nie wymagało podawania LD. Po 2 latach obserwacji poprawa ruchowa oceniana UPDRS była statystycznie większa w grupie leczonej LD (–9,2 pkt. v. grupa leczona pramipeksolem –4,5 pkt.; $p = 0,001$). W ocenie w tym czasie (po 2 latach) także w grupie leczonej pramipeksolem wykazano rzadsze występowanie zespołu *wearing off*, dyskinez i fluktuacji ruchowych niż w grupie leczonej lewodopą (28% v. 51%; $p < 0,001$). Po 4 latach badania u pacjentów leczonych pramipeksolem nadal rzadziej występowały zarówno dyskinezy (24,5%), jak i zespoły *wearing off* (47%) niż w grupie leczonej LD — odpowiednio — 54% i 62,7% ($p < 0,01$; $p < 0,02$). Podobne wyniki uzyskano po 6 latach obserwacji [18].

Leczenie neuroprotektcyjne

Wyniki kilku badań klinicznych, jak dotychczas, nie potwierdziły neuroprotektynowego działania DA. W badaniu *Pramipexol On Underlying Disease* (PROUD) przeprowadzonym w grupie 535 chorych we wczesnym okresie PD wykazano niewielką (ale nieznamienną) różnicę sugerującą takie działanie leku — zarówno w odniesieniu do parametrów klinicznych (UPDRS), jak i badań neuroobrazowych (SPECT ^{123}I -FP-CIT) — między grupą chorych leczonych przez 15 miesięcy pramipeksolem a grupą, w której leczenie opóźniono o 6–9 miesięcy. W badaniu tym nie potwierdzono neuroprotektynowego działania pramipeksolu [26].

Rotygotyna

Skuteczność rotygotyny (w dawce 2–6 mg) w porównaniu z placebo oceniano w grupie 277

chorych we wczesnym stadium PD. Leczenie rotygotyną w średniej dawce 5,7 mg/dobę poprawiało stan kliniczny chorych, zmniejszając objawy oceniane za pomocą UPDRS (II i III część) średnio o $3,98 \pm 0,71$ punktu. Wynik ten był istotnie statystycznie znamieny w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, w której w tym samym czasie stwierdzano pogorszenie o $1,31 \pm 0,96$ punktu. U 48% chorych leczonych rotygotyną, w porównaniu z 19% chorymi z grupy otrzymującej placebo, udokumentowano poprawę o ponad 20% w UPDRS [19]. Jedno z nielicznych badań służące porównaniu skuteczności dwóch DA — rotygotyny oraz ropinirolu — względem placebo stosowanych w monoterapii we wczesnym stadium PD (< 10 pkt. w UPDRS) opublikowali Giladi i wsp. w 2007 roku [27]. Liczba chorych, u których nastąpiła poprawa w UPDRS przekraczająca 20%, była znacząco większa w grupie leczonej ropinirolem (68%) w porównaniu z leczonymi rotygotyną (52%) oraz przyjmującymi placebo (30%) ($p < 0,0001$). Średnia poprawa w II i III części UPDRS wynosiła $-11,0 \pm 10,5$ punktu w grupie leczonej ropinirolem oraz $-7,2 \pm 2,2$ punktu w grupie otrzymującej rotygotynę, w porównaniu z $-2,2 \pm 10,2$ punktu w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,0001$). W analizie podgrup *post hoc* wykazano, że rotygotyna w dawce mniejszej lub równej 8 mg/dobę wykazywała taką samą skuteczność jak ropinirol w dawce mniejszej lub równej 12 mg/dobę [27].

Piribedil

W badaniu Rascola i wsp. [28] oceniano skuteczność piribedilu (w średniej dawce 244 mg/d.) w porównaniu z placebo w grupie 401 chorych leczonych przez 7 miesięcy. Punktami końcowymi badania było stwierdzenie poprawy w III części UPDRS powyżej 30% w stosunku do badania wyjściowego i porównanie z grupą chorych, u których skutecznie kontrolowano objawy ruchowe podczas monoterapii piribedilem, bez konieczności dodania LD. W grupie leczonej piribedilem poprawa w UPDRS była znacząco większa niż w grupie przyjmującej placebo ($-4,9$ v. $2,6$ pkt.), jak również większa była liczba chorych, którzy dobrze odpowiedzieli na terapię (42% v. 14%). Po 7 miesiącach badania tylko 17% chorych w grupie leczonej piribedilem wymagało dodania do terapii LD w porównaniu z 40% w grupie przyjmującej placebo. Wyniki powyższego badania pozwoliły na udokumentowanie i rekomendacje działania piribedilu jako leku skutecznego w monoterapii wczesnego stadium PD [28].

Rekomendacje

1. Pochodne ergotaminowe DA nie są rekomendowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu PD z powodu poważnych objawów niepożądanych.
2. Udokumentowano skuteczność terapii wczesnego okresu PD za pomocą pramipeksolu, ropinirolu, rotygotyny i piribedilu.
3. Konieczna jest optymalizacja dawek DA w celu maksymalnego zmniejszenia objawów choroby przy braku lub niskim ryzyku działań niepożądanych (odpowiednie dawki leku).
4. Monoterapię za pomocą DA szczególnie rekomenduje się u chorych z PD o wcześniejszym początku zachorowania (młodszych), choć zalecenie to pozostaje w zakresie tak zwanej dobrej praktyki klinicznej.
5. Monoterapia za pomocą DA jest skuteczna w początkowym okresie choroby, jednak wraz z jej progresją, zazwyczaj po 2–5 latach, konieczne jest dodanie LD w celu skutecznego kontrolowania objawów ruchowych.
6. Monoterapia za pomocą DA, podobnie jak terapia DA dodana do LD skutecznie opóźnia wystąpienie fluktuacji ruchowych oraz dyskinez.
7. Postacie IR oraz ER wydają się działać podobnie (ekwiwalent dawki), jednak badania długofalowe, służące ocenie wpływu wczesnej terapii na rozwój dyskinez i fluktuacji, prowadzono tylko u chorych stosujących postaci IR.
8. Nie wykazano, jak dotąd, neuroprotektynowego działania DA.

Agoniści dopaminy w zaawansowanej chorobie Parkinsona

Termin „zaawansowana” PD odnosi się do stadium choroby, w którym są obecne fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Główne cele terapii w tej fazie choroby to: 1) zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych (sztywności, bradykinezy), 2) wyeliminowanie lub — jeśli nie jest to możliwe — skrócenie czasu trwania stanów *off*, 3) wyeliminowanie lub niedopuszczenie do rozwinięcia się uciążliwych dyskinez pląsawiczych. W badaniach nad DA w zaawansowanej PD oceniano efektywność leków z tej grupy jako terapii dodanej u pacjentów leczonych wcześniej stabilnymi dawkami LD i innych leków, z wyjątkiem podawania samych agonistów. W wysokiej jakości badaniach

klinicznych potwierdzono skuteczność nieergotaminowych DA w tym wskazaniu (ropinirolu i pramipeksolu oraz rotygotyny [system transdermalny]).

Ropinirol

Skuteczność ropinirolu IR była przedmiotem dwóch badań kontrolowanych placebo [29, 30]. Lek ten powodował istotnie większą redukcję nasilenia objawów motorycznych w stanie *on* (w III części UPDRS $9,5 \pm 8,7$ pkt. v. $4,5 \pm 7,9$; $p = 0,00001$) i poprawę sprawności w zakresie czynności życia codziennego (w II części UPDRS $2,7 \pm 4,0$ v. $1,0 \pm 3,2$; $p = 0,0002$) [30]. W obu badaniach dowiedziano znamiennego skrócenia łącznego czasu stanów *off*; w przypadku jednego badania o 11,7% u przyjmujących ropinirol oraz o 5,1% u otrzymujących placebo ($p = 0,039$) [29]. W drugim badaniu wykazano, że skrócenie czasu *off* o co najmniej 20% dotyczyło 58,7% pacjentów w grupie leczonej ropinirolem oraz 38,6% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,03$) [30]. Na podstawie wyniku w *Clinical Global Impressions* (CGI) „znaczłą” lub „bardzo znaczną poprawę” stwierdzono, odpowiednio, u 55,0% i 28,3% ($p = 0,00004$) [30]. Skuteczność ropinirolu ER w zaawansowanej PD oceniono w badaniu kontrolowanym placebo [31]. W grupie leczonej ropinirolem ER uzyskano skrócenie łącznego czasu stanów *off* średnio o 2,1 godziny, a w grupie przyjmującej placebo — o 0,3 godziny. Średnia różnica skrócenia łącznego czasu *off* między badanymi grupami wyniosła 1 godzinę ($p < 0,0001$). Ropinirol ER powodował znamienne wydłużenie łącznego czasu *on* (ropinirol ER — 1,6 h, placebo — 0,1 h) i stanów *on* bez uciążliwych dyskinez (o 1,6 i 0,1 h). Stwierdzono również poprawę wyników w II (odpowiednio o 3,5 i 0,9 pkt.) i III części (6,5 i 1,7 pkt.) UPDRS (wszystkie znamienne statystycznie; $p < 0,0001$).

W kolejnym badaniu porównywano ropinirol IR i ER [32]. Prawdopodobieństwo skrócenia o co najmniej 20% łącznego czasu *off* wyniosło 66% w przypadku ropinirolu ER i 51% w przypadku formy IR ($p = 0,009$). „Znaczną” lub „bardzo znaczną poprawę” w *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) uzyskano u 55% chorych w grupie leczonej ropinirolem ER i u 43% w grupie leczonej ropinirolem IR ($p = 0,027$). Ponadto w grupie ER osiągnięto istotnie większą redukcję nasilenia objawów ruchowych w stanie *on* (w III części UPDRS $-10,2$ v. $-7,9$ pkt.; $p = 0,022$).

Pramipeksol

W badaniu Shapira i wsp. [33] porównano efektywność pramipeksolu IR i ER oraz placebo. Obie formy pramipeksolu powodowały istotne zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych ocenianych w stanie *on* w III części UPDRS: placebo — o 4,3 punktu, pramipeksol ER — o 8,3 punktu, a pramipeksol IR — o 9,2 punktu (w obu przypadkach $p < 0,0001$), oraz poprawę w zakresie objawów wczesnoporannych stanów *off*. Uzyskano znamienne skrócenie czasu *off*: pramipeksol ER — o 2,1 godziny, zaś pramipeksol IR — o 2,5 godziny w porównaniu z placebo — 1,4 godziny.

W kolejnym badaniu potwierdzono skuteczność obu form leku w odniesieniu do objawów ruchowych — nastąpiła redukcja łącznego wyniku w II i III części UPDRS o 13,6 (ER) i 13,3 (IR) punktu (w obu przypadkach $p < 0,0001$). Ponadto wykazano skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off* odpowiednio o 0,9 ($p = 0,0175$) i 1,3 godziny ($p = 0,0009$). Jednocześnie obserwowano wydłużenie o 6,0% ($p = 0,0017$) i 7,1% ($p = 0,0046$) czasu *on* bez uciążliwych dyskinez [34].

Rotygotyna

W badaniu kontrolowanym placebo oceniano efektywność stosowania rotygotyny w dwóch grupach chorych, które różniły się maksymalną podawaną dawką leku (8 lub 12 mg/d.) [35]. Zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych wyrażało się obniżeniem wyniku w III części UPDRS o 6,8 punktu w przypadku dawki 8 mg i o 8,7 punktu w przypadku dawki 12 mg (placebo — 3,4 pkt.; p odpowiednio 0,0185 i 0,0006). Skrócenie średniego łącznego czasu *off* wyniosło 2,7 godziny ($p < 0,0001$) dla mniejszej dawki i 2,1 godziny ($p = 0,0031$) dla większej dawki, a liczba epizodów *off* w ciągu dnia zmniejszyła się, odpowiednio, średnio o 1,5 ($p = 0,001$) oraz 1,3 ($p = 0,0195$). Czas *on* bez uciążliwych dyskinez uległ wydłużeniu o 3,5 ($p < 0,0001$) oraz o 2,2 godziny ($p = 0,0078$). W kolejnym badaniu kontrolowanym placebo potwierdzono, że rotygotyna skutecznie zmniejsza nasilenie objawów motorycznych i jest efektywną formą terapii fluktuacji ruchowych [36]. Średnia redukcja wyniku w III części UPDRS wyniosła 10,1 punktu w odniesieniu do rotygotyny oraz 4,4 punktu w odniesieniu do placebo ($p < 0,001$). Łączny czas *off* uległ skróceniu odpowiednio o 2,1 oraz 0,7 godziny ($p = 0,014$) [36]. Porównano także skuteczność rotygotyny (w dawkach do 16 mg/d.) oraz pramipeksolu (w dawkach do 4,5 mg/d.) u chorych z fluktuacjami

ruchowymi, nie stwierdzając istotnych różnic w działaniu obu leków [37]. Podobnie nie wykazano różnic w badaniu służącym porównaniu w tej grupie chorych rotigotyny (do 16 mg/d.) i ropinirolu (do 15 mg/d.) [38]. Efektywność DA w leczeniu pacjentów z zaawansowaną PD i powikłaniami ruchowymi była przedmiotem oceny w rekomendacjach opublikowanych w 2011 roku przez *Movement Disorder Society* (MDS) [10] oraz w bardziej aktualnych, opublikowanych w 2013 roku, rekomendacjach opracowanych przez *European Federation of Neurological Societies/Movement Disorders — European Section* (EFNS/MDS-ES) [11]. Według tego ostatniego dokumentu potwierdzono skuteczność ropinirolu, pramipeksolu i rotigotyny w leczeniu stanów *wearing off* oraz dyskinez szczytu dawki. Natomiast rekomendacja dotycząca stosowania tych leków w terapii nieprzewidywalnych stanów *on-off*, dyskinez dwufazowych oraz wczesnoporannych dystonii i stanów *off* spełnia zalecenia wskazań dobrej praktyki.

Objawy pozaruchowe

Badania kliniczne nad DA dostarczyły również danych na temat ich skuteczności w odniesieniu do niektórych pozaruchowych objawów PD. Poprawę parametrów snu ocenianą przy użyciu *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) stwierdzono u pacjentów leczonych preparatem ropinirolu o kontrolowanym uwalnianiu [31, 39] oraz rotigotyną [40]. Wykazano, że uzyskiwana u pacjentów z PD poprawa w zakresie objawów depresji [4, 5] jest przede wszystkim wynikiem bezpośredniego działania przeciwdepresyjnego leku (a nie pośrednim wpływem poprawy sprawności ruchowej) [5].

Rekomendacje

1. U pacjentów z fluktuacjami ruchowymi i dyskinezami, u których objawów tych nie udaje się w satysfakcjonujący sposób kontrolować LD, dołączenie leku z grupy DA umożliwia:
 - zmniejszenie nasilenia objawów motorycznych (m.in. obniżenie łącznego wyniku w II i III części UPDRS);
 - skrócenie łącznego czasu trwania stanów *off* oraz wydłużenie czasu *on* bez uciążliwych dyskinez.
2. Należy pamiętać, że dołączenie DA do LD zwiększa stymulację dopaminergiczną, co może prowadzić do nasilenia dyskinez płasawiczych szczytu dawki. W przypadku nasilenia się dyskinez w wyniku stopnio-

wego zwiększania dawki agonisty konieczne jest równoległe zmniejszanie dawki LD.

3. Leki z grupy DA można stosować u pacjentów z nieprzewidywalnymi stanami *on-off*, dyskinezami dwufazowymi oraz dystonią wczesnoporanną i stanami *off*.
4. Nie ma danych potwierdzających większą skuteczność jednego z DA, ale zamiana jednego z nich na inny może być korzystna.
5. Dokonując wyboru DA, warto uwzględnić jego skuteczność w odniesieniu do objawów pozaruchowych (depresja, zaburzenia snu).

Agoniści dopaminy w leczeniu zespołu niespokojnych nóg

Zespół niespokojnych nóg (RLS) jest jedną z najczęstszych chorób w populacji ogólnej i jedną z ważniejszych przyczyn zaburzeń snu. Niedawno zaproponowano zmianę nazwy choroby, zastępując określenie opisowe nazwiskami pierwszych lekarzy, którzy ją opisali, na nazwę „choroba Willisa-Ekboma” (WED, *Willis-Ekbom disease*). Zespół niespokojnych nóg/choroba Willisa-Ekboma charakteryzuje się występowaniem głównie w spoczynku nieprzyjemnych doznań czuciowych, zazwyczaj w obrębie kończyn dolnych, wywołujących potrzebę poruszania kończynami. Rozpoznanie RLS/WED wymaga spełnienia pięciu zaktualizowanych kryteriów diagnostycznych [41], które są następujące:

- 1) przymus poruszania kończynami dolnymi, towarzyszący bądź wywołany przez nieprzyjemne odczucia i dyskomfort w kończynach dolnych;
- 2) nasilenie przymusu poruszania kończynami dolnymi i towarzyszące mu nieprzyjemne odczucia w spoczynku;
- 3) ruch powoduje zniesienie lub zmniejszenie przymusu poruszania kończynami oraz nieprzyjemnych doznań w kończynach;
- 4) nasilenie przymusu poruszania kończynami i towarzyszące mu nieprzyjemne odczucie wieczorem lub w nocy;
- 5) brak związku powyższych objawów z innymi schorzeniami (np. mialgia, zastój żylny, obrzęki nóg).

Co najmniej połowa chorych nie wymaga leczenia farmakologicznego, a jedynie obserwacji i interwencji nefarmakologicznych. U pozostałych nasilenie objawów RLS/WED osiąga stopień wymagający podjęcia leczenia. W postaciach okresowych wystarcza terapia doraźna (zwykle LD), a w postaciach przewlekłych (codziennych) jako leki o najlepiej udokumentowanej skuteczności

Tabela 3. Zalecenia poziomu A dla agonistów dopaminy w leczeniu codziennej postaci zespołu niespokojnych nóg /choroby Willisa-Ekboma (wg rekomendacji *European Federation of Neurological Societies* [49])

Agonista dopaminy	Sposób podawania, postać	Wskazania	Dawkowanie [mg]
Rotygotyna	Plastry, kontrolowane uwalnianie	Krótkotrwałe i długotrwałe leczenie	1–3
Pramipeksol	Postać IR	Krótkotrwałe leczenie	0,5–0,75
Ropinirol	Postać IR	Krótkotrwałe leczenie	2,1–3,1

IR (*immediate release*) — o szybkim uwalnianiu

zaleca się te z grupy DA (pramipeksol, ropinirol, rotygotyna) oraz agonistów podjednostki δ receptora adrenergicznego $\alpha 2$ (pregabalina, gabapentyna). Lewodopa jest skuteczna w leczeniu objawów, ale nie powinna być stosowana przewlekłe. Może być wykorzystana doraźnie lub w terapii krótkotrwałej. Nie powinno się przekraczać dobowej dawki 200 mg; niekiedy, w celu utrzymania ciągłości snu, zaleca się dodanie do dawki standardowej preparatu o przedłużonym uwalnianiu [42]. Długotrwałe stosowanie LD może się wiązać ze zjawiskiem augmentacji, czyli charakterystycznym dla RLS/WED, związanym z leczeniem, powikłaniem wyrażającym się nasileniem objawów choroby. Zazwyczaj oznacza to większą intensywność objawów i wydłużenie czasu ich występowania w ciągu dnia. Dodatkowo objawy mogą się rozszerzać na inne części ciała i szybciej się ujawniać w spoczynku, a reakcja na lek może być krótsza. W ocenie pacjentów objawy augmentacji są często bardziej dotkliwe niż przed rozpoczęciem leczenia. Początkowo występowanie augmentacji wiązano tylko ze stosowaniem LD, choć z późniejszych badań wynikało, że nie jest ona tak częsta jak pierwotnie przypuszczano. Mimo prac całkowicie negujących jej występowanie po DA (pramipeksol stosowany przez 9 miesięcy) [43] w kolejnych doniesieniach stwierdzono, że podczas długotrwałej terapii (55 tygodni) zjawisko to może wystąpić także jako powikłanie DA u 2,3% chorych przyjmujących ropinirol oraz nawet u 30% chorych leczonych pramipeksolem [44, 45]. Jednak w przypadku stosowania DA ryzyko to jest nieco niższe, szczególnie jeśli są przestrzegane zalecenia dotyczące dawkowania. W jednym z ostatnio publikowanych badań, w którym porównywano stosowanie pramipeksolu i pregabaliny, wykazano augmentację odpowiednio u 2,1% i 7,7% dla dawki pramipeksolu 0,5 mg, jednak mniejsza dawka (0,25 mg) oznaczała jedynie 5,3-procentowe ryzyko jej wystąpienia [46]. Natomiast w obserwacji 2,7-letniej (\pm 2,4 roku) leczenie dopaminergiczne (DA, LD) powodowało

augmentację u 20% chorych [47]. Postacie o dłuższym czasie działania (rotygotyna, kabergolina) wykazują niższe ryzyko rozwoju augmentacji w stosunku do leków krótkodziałających, w tym szczególnie LD. Ryzyko augmentacji wzrasta także z czasem trwania leczenia [48].

W obowiązujących rekomendacjach EFNS dotyczących postaci ciągłych (codziennych) RLS/WED wskazuje się na najwyższy typ zaleceń (poziom A) dla ropinirolu, pramipeksolu i rotygotyny (tab. 3) [49]. W przypadku ropinirolu i pramipeksolu dotyczy to preparatów o standardowym uwalnianiu. Rotygotyna w plastrach 1–3 mg jest efektywna zarówno w krótko-, jak i długotrwałym leczeniu. Ropinirol jest skuteczny w krótkim czasie w zmniejszaniu objawów pierwotnego RLS/WED w dawce 2,1–3,1 mg/dobę. Podobnie pramipeksol może być stosowany w krótkotrwałym leczeniu w dawkach między 0,5 a 0,75 mg/dobę. Poza DA najwyższy stopień rekomendacji w terapii RLS/WED mają gabapentyna (szczególnie preparat o przedłużonym uwalnianiu, *gabapentin enacarbil*) oraz pregabalina [49].

W analizie badań klinicznych przedstawionych przez Bogan [50] rotygotyna jest lekiem skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym, zarówno w leczeniu długo-, jak krótkotrwałym. Charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia augmentacji — na poziomie 2–9% w pierwszym roku i tylko 13% po 5 latach [50].

Metaanaliza siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań obejmujących 1200 pacjentów wykazała skuteczność pramipeksolu w leczeniu RLS/WED. Podczas trwającego rok leczenia ryzyko augmentacji jest niewielkie, na poziomie 3–9%, ale po 2 latach zjawisko to znacznie narasta i dotyczy 1/3 chorych [51]. Ropinirol w metaanalizie obejmującej pięć randomizowanych, kontrolowanych placebo badań w grupie 900 osób wykazywał istotne działanie kliniczne w porównaniu z placebo [52]. Zjawisko augmentacji dotyczyło podobnej grupy chorych jak w przypadku pramipeksolu. W RLS/WED

odpowiedź na stosowanie ropinirolu nie zależy od wieku ani stężenia ferrytyny w surowicy [52, 53]. Zarówno ropinirol, jak i pramipeksol zmniejszają zaburzenia depresyjne u chorych z RLS/WED [54]. U chorych z RLS/WED przyjmujących leki dopaminergiczne objawy zespołu ICD występują u 7% w postaci patologicznego hazardu oraz u 5% w postaci zachowań hiperseksualnych [55].

Czas przyjęcia leku z grupy DA powinien być związany z jego profilem farmakokinetycznym (czas do osiągnięcia maksymalnego stężenie), okresem półtrwania oraz postacią (IR, ER). Ogólnie standardowe preparaty ropinirolu i pramipeksolu są przeznaczone do przyjmowania 1,5–2 godzin przed spodziewanymi objawami lub przed położeniem się do łóżka. Nie ma badań dotyczących preparatów o przedłużonym uwalnianiu (preparaty ER ropinirolu czy pramipeksolu), poza rotygotyną w plastrach. W badaniach klinicznych była podawana w jednej porannej dawce mimo największego nasilenia objawów RLS/WED wieczorem i w nocy. Preparaty długodziałające powinny wykazywać słabszy potencjał wywoływania augmentacji. Potwierdzono to jedynie w niewielkim badaniu (24 osoby) u chorych, u których już wcześniej rozwinęły się powikłania terapii. Zamiana leku o krótkim działaniu na pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu spowodowała poprawę jakości snu, ograniczenie senności oraz istotnie zmniejszyła objawy augmentacji [56].

Rekomendacje

1. Leki z grupy DA (ale także pregabalina i gabapentyna) są zalecane w terapii pierwszego rzutu w codziennej postaci RLS/WED.
2. Ze względu na ryzyko augmentacji zaleca się stosowanie leku w najmniejszej skutecznej dawce.
3. Wydaje się, że preparaty DA o przedłużonym uwalnianiu cechuje mniejszy potencjał wywoływania augmentacji (dostępne są jednak tylko badania dotyczące rotygotyny oraz jedno niewielkie liczebnie badanie dotyczące pramipeksolu).
4. W przypadku chorych z RLS/WED (podobnie jak w PD) należy zwracać uwagę na ryzyko rozwoju zespołu ICD i innych działań niepożądanych opisywanych w leczeniu PD.

Działania niepożądane agonistów dopaminy

Działania niepożądane DA są podobne w odniesieniu do całej grupy tych leków w zakresie

Tabela 4. Najczęstsze działania niepożądane po stosowaniu agonistów dopaminy

„Oszołomienie” i przemijające nudności na początku stosowania
Napady senności w ciągu dnia
Zespół utraty kontroli impulsów (ICD, <i>impulse control disorder</i>)
Obrzęki wokół kostek
Hipotonia ortostatyczna
Zaburzenia psychiatryczne

takich objawów, jak uczucie oszołomienia czy nudności po rozpoczęciu terapii oraz hipotonia ortostatyczna, napady senności, spadki ciśnienia czy zaburzenia psychiatryczne pojawiające się zwykle po zwiększeniu dawek leku (tab. 4).

Nudności i oszołomienie

Nudności i oszołomienie to najczęstsze objawy niepożądane, zwykle przejściowe, które można zmniejszyć, zalecając choremu przyjmowanie leku z posiłkiem, wolniejsze zwiększenie dawki lub podając leki przeciwwymiotne (tylko domperidon; metoklopramid jest przeciwwskazany).

Nadmierna senność

Nadmierna senność w ciągu dnia dotyczy około 50% chorych na PD, a 30% chorych przyjmujących DA [3]. Jednak do istotnych z klinicznego punktu widzenia zaburzeń snu podczas terapii za pomocą DA należą nagłe ataki snu (nie są poprzedzone sennością i są niepowstrzymane). Napady snu mogą się zdarzyć w czasie jedzenia czy mówienia, ale istotne znaczenie mają wtedy, gdy się pojawiają w czasie wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, na przykład prowadzenia samochodu czy obsługi innych maszyn w ruchu. Nagły atak snu, bez poprzedzających objawów senności, może dotyczyć 1% chorych leczonych za pomocą DA [57], ale aż 22% osób przyjmujących leki z tej grupy zgłaszało zwiększoną senność w czasie jazdy samochodem [58, 59]. Czynniki ryzyka nadmiernej senności to: dłuższy czas trwania PD, większa ogólna dawka wszystkich leków dopaminergicznych, współwystępowanie halucynacji oraz dysautonomii. Nadmierna senność wydaje się dawkozależna, można zatem zalecić uważną obserwację chorego podczas stopniowego zwiększania dawki leku. Należy także zalecić pacjentowi unikania jednoczesnego przyjmowania leków, które potęgują senność (leki

antyhistaminowe, antycholinergiczne, benzodiazepiny czy neuroleptyki). Wprawdzie wywoływanie nadmiernej senności jest cechą całej grupy leków, to jednak w jednym z badań stwierdzono, że częściej występuje po ropinirolu (5,7%) w porównaniu z pramipeksolem (2%) [3, 60]. Efekt pobudzenia chory może uzyskać, wypijając kawę lub stosując selegilinę, która — metabolizując się do pochodnych amfetaminy — ma znane działanie psychostymulujące. Pozycja modafinilu, leku stosowanego w leczeniu narkolepsji, jest niepewna, a wyniki badań pozostają niejednoznaczne [3].

Zespół utraty kontroli impulsów

Zespół utraty kontroli impulsów (ICD) to jedno z najczęściej omawianych powikłań stosowania DA. W niedawno publikowanym badaniu, w którym porównywano 423 chorych z PD, w wczesnym okresie choroby i bez leczenia, z odpowiednio dobraną grupą kontrolną ($n = 196$), nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości występowania objawów tego zespołu. Podczas badania używano kwestionariusza QUIP (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*). Liczba chorych z co najmniej jednym zaburzeniem wynosiła 21% i nie różniła się od odsetka takich osób w grupie kontrolnej (18%). Patologiczny hazard, hiperseksualizm i bulimie zanotowano odpowiednio u 1%, 3% i 9% w obu badanych grupach. W zakresie patologicznych zakupów było to 3% w porównaniu z 2%, hobbyizm — 7% w porównaniu z 10%, a *punding* występował odpowiednio u 5% w porównaniu z 2% [61]. W badaniu DOMINION obejmującym dużą grupę chorych z PD, ale już w okresie leczenia (3090 osób z 46 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie), zastosowano inne narzędzie badawcze — kwestionariusz OCI (*Obsessive-Compulsive Inventory*) i stwierdzono występowanie przynajmniej jednego objawu zespołu ICD u 13,6% (patologiczny hazard u 5%, hiperseksualizm u 3,5%, kompulsywne zakupy u 5,7% oraz kompulsywne objadanie się u 4,3%) [62, 63]. W wieloośrodkowym badaniu hiszpańskim, obejmującym grupę 233 chorych leczonych z powodu PD, opublikowanym w 2014 roku [64], zastosowano inne narzędzie badawcze, wspomniany wyżej kwestionariusz QUIP. Stwierdzono występowanie ICD u 91 (39,1%) chorych (ale tylko 12% chorych spontanicznie zgłaszało ten problem). Wszyscy chorzy byli leczeni DA (ropinirol, pramipeksol, rotygotyna, w tym 81,2% preparatem o przedłużonym uwalnianiu) ze śre-

dnim czasem ekspozycji około 6 lat. Częstość poszczególnych zaburzeń wynosiła: hobbyizm — 49%, *punding* — 31%, hiperseksualizm — 32%, patologiczne zakupy — 18%, patologiczny hazard — 9%, patologiczne objadanie się — 6% chorych. W badaniu stwierdzono wyraźne różnice między poszczególnymi lekami z grupy DA. Najwięcej przypadków ICD obserwowano u chorych przyjmujących pramipeksol, nieco mniej po ropinirolu i najmniej po rotygotynie [64].

W badaniu Hausera i wsp. [65], które objęło 511 chorych (408 ukończyło badanie w fazie otwartej), służącym ocenie skuteczności pramipeksolu, do oceny ICD zastosowano kwestionariusz mMIDI (*modified Minnesota Impulsive Disorders Interview*). Wyjściowo jedynie u 0,8% chorych (po uzupełnieniu wywiadu — u dodatkowych 1,8%) z wczesną postacią PD oraz u 2,3% chorych z postacią zaawansowaną zanotowano odpowiedzi pozytywne w mMIDI. Po zakończeniu badania jako działania niepożądane u chorych we wczesnej fazie PD, wystąpił patologiczny hazard u 0,8%, a pozostałe elementy ICD jedynie u 0,4% chorych. W zaawansowanej postaci PD działania niepożądane (w tym patologiczny hazard u 0,8%, wzrost libido u 0,3% i patologiczne zakupy u 1%) wystąpiły w całej grupie dodatkowo u 2,3% chorych [65]. W badaniu tym odnotowano następujące częstości występowania innych działań niepożądanych pramipeksolu, odpowiednio we wczesnej i zaawansowanej PD: senność — 15,1% i 13,6%, obrzęki kończyn dolnych — 11% i 4,6%, nudności — 9,2% i 6,1%, oszołomienie (*dizziness*) — 6,8% i 7,4%, upadki — 5,7% i 7,2%, halucynacje — 3,7% i 5,9% [65]. Problemem utrudniającym porównywanie przytoczonych badań jest stosowanie przez poszczególne grupy badaczy różnych narzędzi oceny — kwestionariusz OCI [62], QUIP [64] oraz mMIDI [65]. Zróżnicowanie wyników może być także uwarunkowane kulturowo (wg niektórych prac czynnikiem ryzyka jest zamieszkiwanie w Stanach Zjednoczonych). Czynniki ryzyka rozwoju ICD u chorych przyjmujących leki z grupy DA przedstawiono w tabeli 5. Są to jednocześnie pytania, które należy zadać choremu i jego rodzinie/opiekunom przed włączeniem tych leków.

Hipotonia ortostatyczna

Hipotonia ortostatyczna jest problemem w zaawansowanej PD niezależnie od leczenia. W okresie włączania leków w jednym z badań dotyczyła aż 34% chorych [66]. Agoniści dopaminy mogą powodować spadki ciśnienia tętniczego,

Tabela 5. Czynniki ryzyka rozwoju zespołu utraty kontroli impulsów u osób z chorobą Parkinsona (źródło [61])

Płeć męska
Pozostawanie w stanie wolnym
Depresja/hipomania w przeszłości
Palenie tytoniu
Uzależnienie (alkohol, narkotyki)
Skłonność do hazardu w przeszłości
Osobowość poszukująca nowości
Wczesny początek choroby
Impulsywność
Dawka lewodopy > 1000 mg
Nasilone dyskinezy

Tabela 6. Objawy związane z odstawianiem leków z grupy agonistów dopaminy (DAWS, *dopamine agonist withdrawal syndrome*)

Lęk i napady paniki
Dysforia
Pobudzenie i drażliwość
Depresja i myśli samobójcze
Zmęczenie
Hipotonia ortostatyczna
Nudności i wymioty
Nadpotliwość
Uogólniony ból
Głód lekowy

co stwarza ryzyko omdleń i upadków, dlatego stosowanie DA u chorych z niskim ciśnieniem tętniczym jest ryzykowne. Należy wówczas, po konsultacji z lekarzem internistą, odstawić leki hipotensyjne lub zmniejszyć ich dawki.

Zaburzenia psychiatryczne

Zaburzenia psychiatryczne są związane zarówno ze stopniem zaawansowania PD, nasileniem zaburzeń poznawczych, jak i stosowanym leczeniem. Szczególne ryzyko ich wystąpienia wiąże się z lekami antycholinergicznymi, amantadyną, selegiliną, DA i na końcu LD, i w takiej kolejności należy zmniejszać ich dawki w przypadku wystąpienia tego powikłania [11].

Odstawianie agonistów dopaminy

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia na temat objawów związanych z odstawianiem leków

z grupy DA [67]. Zespół ten określa się skrótem DAWS (*dopamine agonist withdrawal syndrome*) i obejmuje on szerokie spektrum objawów, głównie o charakterze neuropsychiatrycznym (tab. 6). W jednym z badań wystąpił u 13 z 84 chorych, u których odstawiono leki z tej grupy (15,5%). Nie jest jasne, jak należy postępować w takich przypadkach, gdyż przywrócenie terapii dopaminergicznej nie gwarantuje ustąpienia objawów, które mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy [68, 69]. W praktyce klinicznej z takim ryzykiem można mieć do czynienia w sytuacji nagłego odstawienia leków z różnych powodów, na przykład zabiegu chirurgicznego, ale także po zabiegu głębokiej stymulacji mózgu podczas zmniejszania dawek leków czy po rozpoczęciu terapii dojelitową postacią lewodopy [70].

Rekomendacje

1. W celu uniknięcia objawów niepożądanych zaleca się stopniowe, powolne włączanie leku.
2. W sytuacji wystąpienia objawów niepożądanych uznawanych za przejściowe (np. oszołomienie, nudności) zaleca się powrót do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki i ponowne jej zwiększenie po kilku tygodniach.
3. W przypadku nietolerancji lub braku skuteczności jednego preparatu z grupy DA zaleca się jego zamianę na inny lek z tej grupy.
4. Zaleca się zbieranie wywiadu dotyczącego charakteru pracy i prowadzenia pojazdów oraz ostrzeganie chorych przed ryzykiem wystąpienia nadmiernej senności oraz nagłego zasypiania, które w niektórych sytuacjach mogą być niebezpieczne.
5. Zaleca się zbieranie wywiadu uwzględniającego czynniki ryzyka wystąpienia zespołu ICD i unikanie leków z tej grupy u chorych obciążonych wysokim ryzykiem jego rozwoju.
6. Zaleca się ostrożne włączanie DA u chorych z niskim ciśnieniem tętniczym — w takiej sytuacji bezpieczniejszym lekiem wydaje się LD.
7. Zaleca się zbieranie wywiadu uwzględniającego występowanie zaburzeń psychiatrycznych oraz zaburzeń funkcji poznawczych (czynnik ryzyka) przed włączaniem lub zwiększaniem dawek leków z grupy DA.
8. Nie zaleca się nagłego/szybkiego odstawiania leków z grupy DA z powodu ryzyka wystąpienia DAWS.

Podsumowanie

Antagoniści dopaminy, a szczególnie ich nieergotaminowe pochodne, są jedną z lepiej przebadanych grup leków — większość badań klinicznych zarówno w PD, jak i RLS/WED przeprowadzono w ostatnich 20 latach. Leki te utrzymują wysoką pozycję w leczeniu PD w monoterapii, terapii dodanej czy terapii odsuwającej w czasie pojawienia się fluktuacji i dyskinez. Należą do leków pierwszego rzutu w leczeniu codziennej postaci RLS/WED. Ostatnie lata przyniosły także wiele danych o działaniach niepożądanych DA, na które (w szczególności napady snu, spadki ciśnienia, zaburzenia psychiczne oraz ICD) należy zwracać baczną uwagę podczas ich stosowania.

PIŚMIENICTWO

- Bogucki A., Sławek J., Boczarska-Jedynak M. i wsp. Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Pol. Przegl. Neurol.* 2014; 10: 15–22.
- Sławek J. Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9: 152–159.
- Wood L.D. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2010; 27: 295–310.
- Rektorová I., Rektor I., Bares M. i wsp. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 399–406.
- Barone P., Scarzella L., Marconi R. i wsp. Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J. Neurol.* 2006; 253: 601–607.
- Barone P., Poewe W., Albrecht S. i wsp. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 573–580.
- Pérez-Pérez J., Pagonabarraga J., Martínez-Horta S. i wsp. Head-to-head comparison of the neuropsychiatric effect of dopamine agonists in Parkinson's disease: a prospective, cross-sectional study in non-demented patients. *Drugs Aging* 2015; 32: 401–407.
- Sławek J. Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona — fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8: 145–155.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov. Disord.* 2005; 20: 523–539.
- Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. i wsp. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (supl. 3): S2–S41.
- Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. i wsp. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5–15.
- Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278: 125–130.
- Shannon K.M., Bennett J.P. Jr, Friedman J.H. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 724–728.
- Kieburts K.; Parkinson Study Group PramiBID Investigators. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov. Disord.* 2011; 26: 37–44.
- Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. i wsp. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2542–2549.
- Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. i wsp. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology* 1997; 49: 393–399.
- Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L. i wsp.; Ease-PD Monotherapy Study Investigators. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 2883–2895.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931–1938.
- Watts R.L., Jankovic J., Waters C. i wsp. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68: 272–276.
- Stowe R.L., Ives N.J., Clarke C. i wsp. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD006564.
- Katzenschlager R., Head J., Schrag A. i wsp. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008; 71: 474–480.
- Singer C., Lamb J., Ellis A., Layton G.; Sumanrole for Early Parkinson's Disease Study Group. A comparison of sumanirole versus placebo or ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 476–482.
- Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. i wsp. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484–1491.
- Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. i wsp. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2409–2417.
- Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R. i wsp. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 858–866.
- Schapira A.H., McDermott M.P., Barone P. i wsp. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 747–755.
- Giladi N., Boroojerdi B., Korczyn A.D. i wsp. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2398–2404.
- Rascol O., Dubois B., Caldas A.C. i wsp.; Parkinson REGAIN Study Group. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov. Disord.* 2006; 21: 2110–2115.
- Lieberman A., Olanow C.W., Sethi K. i wsp. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease: Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998; 51: 1057–1062.
- Mizuno Y., Abe T., Hasegawa K. i wsp. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1860–1865.
- Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. i wsp. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2007; 68: 1108–1115.
- Stocchi F., Giorgi L., Hunter B. i wsp. PREPARED: comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1259–1265.
- Schapira A.H.V., Barone P., Hauser R.A. i wsp. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 767–774.
- Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. i wsp. Efficacy and safety of extended-versus immediate-release pramipexole in Japanese patients with advanced and L-dopa-undertreated Parkinson disease: a double-blind, randomized trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2012; 35: 174–181.
- LeWitt P.A., Lyons K.E., Pahwa R.; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology* 2007; 68: 1262–1267.
- Nomoto M., Mizuno Y., Kondo T. i wsp. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Neurol.* 2014; 261: 1887–1893.
- Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. i wsp.; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 513–520.
- Mizuno Y., Nomoto M., Hasegawa K. i wsp.; Rotigotine Trial Group. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20: 1388–1393.
- Chaudhuri R.K., Martinez-Martin P., Rolfe K.A. i wsp. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 105–113.
- Trenkwalder C., Kies B., Rudzinska M. i wsp.; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkin-

- son's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov. Disord.* 2011; 26: 90–99.
41. Allen R.P., Picchietti D.L., Garcia-Borreguero D. i wsp.; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria — history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014; 15: 860–873.
42. Collado-Seidel V., Kazenwadel J., Wetter T.C. i wsp. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999; 52: 285–290.
43. Trenkwalder C., Stiasny-Kolster K., Kupsch A. i wsp. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1404–1410.
44. Garcia-Borreguero D., Grunstein R., Sridhar G. i wsp. A 52-week open label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8: 742–752.
45. Montplaisir J., Fantini M.L., Desautels A. i wsp. Long-term treatment with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1306–1311.
46. Allen R.P., Chen C., Garcia-Borreguero D. i wsp. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 621–631.
47. Allen R.P., Ondo W.G., Ball E. i wsp. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* 2011; 12: 431–439.
48. Garcia-Borreguero D., Williams A.M. An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Neurol.* 2014; 27: 493–501.
49. Garcia-Borreguero D., Ferini-Strambi L., Kohnen R. i wsp.; European Federation of Neurological Societies; European Neurological Society; European Sleep Research Society. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 1385–1396.
50. Bogan R.K. From bench to bedside: an overview of rotigotine for the treatment of restless legs syndrome. *Clin. Ther.* 2014; 36: 436–455.
51. Aurora R.N., Kristo D.A., Bista S.R. i wsp.; American Academy of Sleep Medicine. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults — an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 2012; 35: 1039–1062.
52. Allen R.P., Ritchie S.Y. Clinical efficacy of ropinirole for restless legs syndrome is not affected by age at symptom onset. *Sleep Med.* 2008; 9: 899–902.
53. Morgan J.C., Ames M., Sethi K.D. Response to ropinirole in restless legs syndrome is independent of baseline serum ferritin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79: 964–965.
54. Benes H., Mattern W., Peglau I. i wsp. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *J. Neurol.* 2011; 258: 1046–1054.
55. Driver-Dunckley E.D., Noble B.N., Hentz J.G. i wsp. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 249–255.
56. Maestri M., Fulda S., Ferini-Strambi L. i wsp. Management of augmentation in restless legs syndrome with pramipexole extended-release. *Sleep Med.* 2014; 15: 570–575.
57. Paus S., Brecht H.M., Koster J. i wsp. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18: 659–667.
58. Chaudhuri K.R., Pal S., Brefel-Courbon C. 'Sleep attacks' or 'unintended sleep episodes' occur with dopamine agonists: is this a class effect? *Drug Saf.* 2002; 25: 473–483.
59. Brodsky M.A., Godbold J., Roth T. i wsp. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov. Disord.* 2003; 18: 668–672.
60. Etniman M., Gill S., Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2003; 26: 439–444.
61. Weintraub D., Simuni T., Caspell-Garcia C. i wsp.; Parkinson's Progression Markers Initiative. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 919–927.
62. Voon V., Sohr M., Lang A.E. i wsp. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case — control study. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 986–996.
63. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. i wsp. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 589–595.
64. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A. i wsp. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 85: 840–844.
65. Hauser R.A., Schapira A.H., Barone P. i wsp. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2014; 21: 736–743.
66. Kujawa K., Leurgans S., Raman R. i wsp. Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 1461–1463.
67. Rabinak C.A., Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 58–63.
68. Pondal M., Marras C., Miyasaki J. i wsp. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013; 84: 130–135.
69. Nirenberg M.J. Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging* 2013; 30: 587–592.
70. Solla P., Fasano A., Cannas A. i wsp. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS) symptoms in Parkinson's disease patients treated with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21: 968–971.